

Leberwerte nicht gut, ab und zu müde: Was steckt dahinter?

Öfter an primäre biliäre Zirrhose denken

Hinter sehr uncharakteristischen Symptomen können sich Leberstörungen verbergen. Ist man auf abnorme Leberwerte gestossen, ist an verschiedene Diagnosen und Abklärungsoptionen zu denken. Eine praxisnahe Schilderung anhand einer Fallvignette.

MAYO CLINIC PROCEEDINGS

Fallbeschreibung

Eine 38-jährige Frau wird zur Abklärung von seit anderthalb Jahren bestehenden abnormalen Leberwerten überwiesen. Sie ist asymptomatisch, abgesehen von zeitweise auftretender Müdigkeit. Die Anamnese ist unauffällig, bekannt sind eine behandelte Hashimoto-Thyreoiditis sowie Gallensteine. Die Patientin hat keine Lebererkrankung durchgemacht, und anamnestisch lassen sich keine Risikofaktoren für ein chronisches Leberleiden eruieren (keine Bluttransfusionen, i.v.-Drogenkonsum, riskantes Sexualverhalten, derzeitiger oder früherer Alkoholkonsum). In der Familienanamnese berichtet sie von zwei näheren Verwandten mit Hashimoto-Thyreoiditis und mehreren, die ebenfalls Gallensteine hätten. Die körperliche Untersuchung zeigt eine schwächliche Frau ohne Beschwerden. Ikterus, gelbe Skleren oder andere Leberzeichen fehlen. Das Abdomen ist nicht gebläht, bei der Untersuchung schmerzlos, Aszites fehlt. Die Leber ist 2 cm unterhalb des Rippenbogens palpabel. Der restliche Status ist unauffällig. Die Laboruntersuchungen ergeben die im *Kasten* aufgeführten Werte.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Eine Hepatitis C ist in den USA – und hierzulande – eine der häufigsten Ursachen für abnorme Leberwerte und eine chronische Lebererkrankung. Die Patientin hat allerdings dafür keine Risikofaktoren. Eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) ist angesichts fehlenden Übergewichts und anderer Komponenten eines metabolischen Syndroms ebenfalls nicht wahrscheinlich. Ausserdem lässt die im Vergleich zu den Transaminasen deutlichere Erhöhung der alkalischen Phosphatase eher an eine Gallenabflussbehinderung denken und macht so eine

Hepatitis C oder NASH unwahrscheinlicher. Hingegen kommt bei dieser Patientin eine Autoimmunhepatitis infrage. Allerdings ist dies eine Ausschlussdiagnose, wenn klinische, biochemische und histologische Charakteristika keine anderen Erkrankungen nahelegen. Zudem ist diese Diagnose beim überwiegend cholestatischen Bild wenig wahrscheinlich. Ähnliches gilt für einen Alpha-1-Antitrypsinmangel im Erwachsenenalter. Das seit Längerem bestehende cholestatische Laborprofil, Patientengeschlecht, intermittierende Müdigkeit und die assoziierte Hashimoto-Thyreoiditis passen am ehesten zu einer primären biliären Zirrhose.

Weiterführende diagnostische Schritte

Antinukleäre Antikörper (ANA), die am häufigsten bestimmten Autoantikörper, sind bei akuten und chronischen Lebererkrankungen nicht sonderlich spezifische Marker. Bei primär biliärer Zirrhose sind sie in etwa 50 Prozent positiv. Für dieses Leiden ist die Erfassung der antimitochondrialen Antikörper (AMA) der beste Screeningparameter, da sie in mindestens 95 Prozent der Fälle positiv ausfallen. Die Leberbiopsie erlaubt hier wie auch bei Autoimmunhepatitis, viralen Hepatitiden und gewissen Stoffwechselleiden eine sichere Diagnose. Die relativ hohen Kosten und das Komplikationspotenzial des invasiven Eingriffs machen ihn nicht zu einem angemessenen Screeningschritt. Die Abdomen-Ultraschalluntersuchung mit Dopplerdarstellung von Pfortader, Milz- und Lebervenen kann eine Gallengangsobstruktion sowie Pfortaderthrombose als

Merksätze

- Bei der primären biliären Zirrhose ist die Erfassung der antimitochondrialen Antikörper (AMA) der beste Screeningparameter, da sie in mindestens 95 Prozent der Fälle positiv ausfallen.
- Die Assoziation mit verschiedenen extrahepatischen Autoimmunerkrankungen ist für die primäre biliäre Zirrhose charakteristisch.
- Die einzige empfohlene Behandlung besteht in Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13 bis 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich.

Ursache der abnormen Leberwerte identifizieren, liefert aber keine für die primär biliäre Zirrhose spezifischen Informationen. Auch eine Serum-Proteinelektrophorese bringt beim hier vorliegenden diagnostischen Verdacht keine hilfreichen Screeningbefunde.

Bei dieser Patientin waren die serologischen Messwerte eindeutig positiv für AMA, leicht positiv für ANA sowie negativ für Antikörper gegen glatte Muskulatur und virale Hepatitiden. Die Messung der Eisenparameter ergab keinen Hinweis auf eine Hämochromatose, und ein Morbus Wilson war bei negativem Zörluplasmintest unwahrscheinlich, ebenso wie eine Zöliakie bei negativem Gewebe-Transglutaminase-IgA- und -IgG-Test.

Therapeutische Optionen

Denkbare Behandlungsmassnahmen bei primär biliärer Zirrhose sind:

- Prednison
- Methotrexat
- Ursodeoxycholsäure (UDCA)
- Colestyramin
- Lebertransplantation.

Zwar nimmt man für die primär biliäre Zirrhose eine Autoimmunätiologie an, ein eindeutiger therapeutischer Nutzen konnte für immunsuppressive Behandlungen mit Prednison oder Methotrexat jedoch nicht belegt werden. Die einzige empfohlene Behandlung besteht in Ursodeoxycholsäure (De-ursil®, Ursochol®, Ursofalk®) in einer Dosierung von 13 bis 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich. Colestyramin (Ipolcol®, Quantalan®) ist bei primär biliärer Zirrhose keine angemessene Therapie, obwohl damit bei Patienten, die unter Pruritus leiden, eine Linderung erreicht werden kann. Eine Lebertransplantation kommt erst infrage, wenn eine schwere Leberinsuffizienz vorliegt. Auch Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, sollten Ursodeoxycholsäure erhalten, da ihre Prognose dadurch verbessert wird.

Die hier vorgestellte Patientin begann eine Ursodeoxycholsäurebehandlung. Die Dosis wurde über zwei Wochen langsam aufwärtstitriert bis zu 1000 mg/Tag, und sie vertrug das Medikament gut. Innert vier Monaten waren substanzielle Reduktionen bei den abnormen Leberwerten zu beobachten (alkalische Phosphatase 148 U/l, Aspartat-Aminotransferase 42 U/l, Alanin-Aminotransferase 56 U/l).

Komorbiditäten

Müdigkeit und Juckreiz sind typische Symptome. Gallensteine werden bei 30 Prozent der Patienten mit primärer biliärer Zirrhose gefunden. Als Folge einer Cholestase können ausserdem Hyperlipidämie und Osteoporose auftreten. Keine Assoziation besteht hingegen zur Eisenmangelanämie. Die Assoziation mit verschiedenen extrahepatischen Autoimmunerkrankungen ist für die primäre biliäre Zirrhose charakteristisch. Dazu gehören das Sjögren-Syndrom oder wie bei dieser Patientin eine Hashimoto-Thyreoiditis.

38-jährige, asymptomatische Patientin: Laborwerte

Parameter (Normalbereich)

komplettes Blutbild	oB
alkalische Phosphatase (37-98 U/l)	318 U/l
Aspartat-Aminotransferase (8-48 U/l)	94 U/l
Alanin-Aminotransferase (7-45 U/l)	159 U/l
Gesamt-Bilirubin (0,1-1,0 mg/dl)	0,6 mg/dl
Albumin (3,5-5,0 g/dl)	4,5 g/dl
Gesamtcholesterin (< 200 mg/dl)	300 mg/dl
HDL-Cholesterin (> 60 mg/dl)	146 mg/dl
LDL-Cholesterin (< 100 mg/dl)	141 mg/dl
Triglyzeride (< 150 mg/dl)	66 mg/dl
TSH (0,3-5,0 mIU/l)	0,1 mIU/l
Freies Thyroxin (0,8-1,8 ng/dl)	1,2 ng/dl

Welche Therapie für die Hyperlipidämie?

Zur Behandlung der erhöhten Blutfette sind nach den Ausführungen der Autoren folgende Vorgehensweisen denkbar:

- Colestyramin
- Pravastatin
- Levothyroxin
- Ursodeoxycholsäure (UDCA)
- keine Therapie.

Bei primärer biliärer Zirrhose tritt Lipoprotein-X auf, ein atypisches Lipoprotein, das einen grossen Anteil am Gesamtserumcholesterin ausmachen und mit den Routinelaborbestimmungen von LDL- und HDL-Cholesterin interferieren kann. Bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose wird in aller Regel zuerst die Cholestase mit Ursodeoxycholsäure therapeutisch angegangen. Dies ist gewöhnlich zur Behandlung der assoziierten Hyperlipidämie ausreichend. Colestyramin oder Statine sind also nicht die First-line-Therapie, kommen aber wenn nötig als Zusatzbehandlung zum Zuge. Eine Schilddrüsenunterfunktion kann zur Hyperlipidämie beitragen und muss mit Levothyroxin (Eltroxin®, Euthyrox®, Tirosint®) behandelt werden. Bemerkenswerterweise gehen die auffallend abnormen Lipidwerte bei primärer biliärer Zirrhose nicht mit einer höheren Atheroskleroseprävalenz einher. ■

Interessenkonflikte: keine deklariert

Marina G. Silveira, Keith D. Lindor: 38-year-old woman with abnormal liver enzymes and hyperlipidemia. Mayo Clin Proc 2009; 84(6): 551-554.

Halid Bas